

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 37 22 886 A1

⑯ Int. Cl. 4:

**C07D 213/48**

C 07 C 47/24  
C 07 D 237/08  
C 07 D 239/26  
C 07 D 241/12  
C 07 D 261/08  
C 07 D 263/32  
C 07 D 277/24  
C 07 D 307/46  
C 07 D 309/32  
C 07 D 333/22  
C 07 D 335/02

**DE 37 22 886 A1**

⑯ Aktenzeichen: P 37 22 886.2

⑯ Anmeldetag: 10. 7. 87

⑯ Offenlegungstag: 19. 1. 89

DE 37 22 886 A1

⑯ Anmelder:

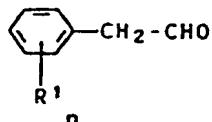
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑯ Erfinder:

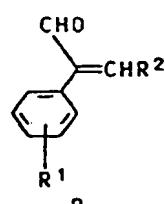
Goetz, Norbert, Dr., 6520 Worms, DE; Karbach, Stefan, Dr.; Recker, Hans-Gert, Dr., 6700 Ludwigshafen, DE

⑯ Verfahren zur Herstellung von  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleinen und neue substituierte Acroleine

Herstellung von  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleinen durch gekreuzte Aldolkondensation in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, indem man kernsubstituierte Phenylacetaldehyde der allgemeinen Formel I



I.



III.

umsetzt sowie neue  $\alpha,\beta$ -substituierte Acroleine.

worin der Rest R<sup>1</sup> für Alkoxi, Phenoxy, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxi, Halogenalkylthio oder Nitro steht, n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, wobei bei n größer 1 die Reste R<sup>1</sup> gleich oder verschieden sein können, mit Aldehyden der allgemeinen Formel II

R<sup>2</sup>-CHO

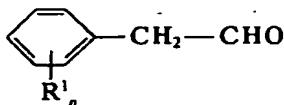
worin der Rest R<sup>2</sup> Alkyl, Cycloalkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Heteroarylrest oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, zu Acroleinen der allgemeinen Formel III

\$F2

**DE 37 22 886 A1**

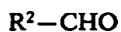
## Patentansprüche

5 1. Verfahren zur Herstellung von  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleinen durch gekreuzte Aldolkondensation in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, dadurch gekennzeichnet, daß man kernsubstituierte Phenylacetaldehyde der allgemeinen Formel I



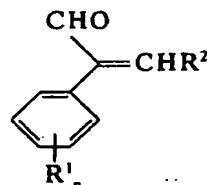
(I)

15 worin der Rest  $R^1$  für Alkoxy, Phenoxy, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxi, Halogenalkylthio oder Nitro steht,  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, wobei bei  $n$  größer 1 die Reste  $R^1$  gleich oder verschieden sein können, mit Aldehyden der allgemeinen Formel II



(II)

25 worin der Rest  $R^2$  Alkyl, Cycloalkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Heteroarylrest oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, zu Acroleinen der allgemeinen Formel III



(III)

umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  einen Arylrest oder einen Heteroarylrest mit 1 oder 2 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $n$  für die Zahl 1, 2 oder 3 steht.

35 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  Fluor, Chlor, Brom oder einen C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Halogenalkylrest darstellt.

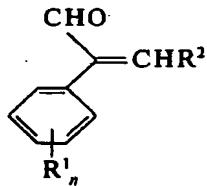
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base Alkali- oder Erdalkalihydroxide, -alkoholate oder -carbonate verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base primäre oder sekundäre Amine verwendet.

40 7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 0,01 bis 1 mol Base pro Mol Phenylacetaldehyd I verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in niedermolekularen Alkoholen als Lösungsmittel vornimmt.

45 9.  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleine der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

55 in der  $R^1$  für Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxi, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxi oder Nitro steht,  $n$  eine ganze Zahl 1-5 bedeutet, wobei bei  $n$  größer 1 die Reste  $R^1$  gleich oder verschieden sein können und  $R^2$  einen heteroaromatischen oder heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen darstellt.

60 10.  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleine gemäß Anspruch 9, wobei  $R^1$  Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxi darstellt,  $n$  für eine Zahl 1 bis 3 steht und  $R^2$  einen Pyridil-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl-, Thietyl-, Furanyl-, Puranyl-, Thiopyranyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylrest bedeutet.

## Beschreibung

65 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleinen durch gekreuzte Aldolkondensation in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels sowie neue  $\alpha,\beta$ -substituierte Acroleine.

Es ist bekannt, daß gekreuzte Aldolkondensationen in Abhängigkeit von der Struktur und Reaktivität der eingesetzten Aldehyde häufig zu Produktgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei oftmals geringen Ausbeuten führen (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VII/1, 76 ff).

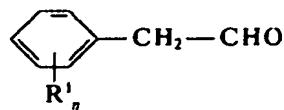
So erhält Alder (Ann. d. Chemie, 586, 110 (1954))  $\alpha$ -Phenylzimtaldehyd aus Phenylacetaldehyd und Benzaldehyd unter basischen Konditionsbedingungen in nur mäßigen Ausbeuten von 69%.

Bei der Umsetzung von Phenylacetaldehyd mit Isovaleraldehyd unter basischen Bedingungen können nach fraktionierter Destillation nur äußerst geringe Ausbeuten (16,5%) des gewünschten Aldolproduktes 5-Methyl-2-Phenyl-2-Hexanal isoliert werden (DE 19 21 560). Die notwendige Aufreinigung und Trennung derartiger Produktgemische ist offensichtlich problematisch und äußerst kostenaufwendig; gemischte Aldolkondensationen sind daher technisch nur von geringem Interesse (A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, Org. Reactions 16, Seiten 15 ff (1968), Houben-Weyl 7/1, Seite 79).

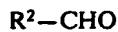
Durch Untersuchungen von H. Stobbe und A. Lippold (J. f. prakt. Chemie 90, 277 ff (1912)) ist weiterhin die hohe Tendenz des Phenylacetaldehyds zur Selbstkondensation in Gegenwart von Säuren oder Basen bekannt. Die Beobachtungen von W. Treibs und K. Krumbholz (Chem. Ber. 85, 1116 ff (1952)) zur spontanen Polymerisation des Phenylacetaldehydes unter sauren oder basischen Bedingungen bestätigen die Probleme bei der Handhabung dieser Substanzklasse.

Der Erfolg lag nun die Aufgabe zugrunde, speziell substituierte Acroleine mit einem Phenylrest in 2-Stellung herzustellen, wobei der Phenylrest zusätzlich substituiert sein sollte, insbesondere durch elektronenziehende Reste. Der Syntheseweg sollte sich durch leicht zugängliche Ausgangsmaterialien, gute Ausbeuten, hohe Chemospezifität, einfache Produktisolierung und damit problemlose Durchführbarkeit im technischen Anwendungsbereich auszeichnen.

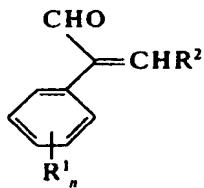
Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleinen durch gekreuzte Aldolkondensation in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man kernsubstituierte Phenylacetaldehyde der allgemeinen Formel I



worin der Rest  $R^1$  für Alkoxi, Phenoxy, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxi, Halogenalkylthio oder Nitro steht,  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, wobei bei  $n$  größer 1 die Reste  $R^1$  gleich oder verschieden sein können, mit Aldehyden der allgemeinen Formel II

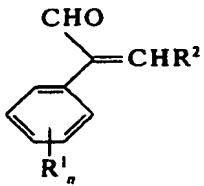


worin der Rest  $R^2$  Alkyl, Cycloalkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Heteroarylrest oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, zu Acroleinen der allgemeinen Formel III



umgesetzt.

Weiterhin wurden die neuen  $\alpha,\beta$ -substituierten Acroleine der allgemeinen Formel IIIa



in der  $R^1$  für Halogen,  $C_1$ — $C_4$ -Alkoxi, Phenoxy,  $C_1$ — $C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1$ — $C_4$ -Halogenalkoxi oder Nitro steht,  $n$  eine ganze Zahl 1—5 bedeutet, wobei bei  $n$  größer 1 die Reste  $R^1$  gleich oder verschieden sein können und  $R^2$  einen heteroaromatischen oder heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen darstellt, gefunden.

Der Erfolg des erfundungsgemäßen Verfahrens ist überraschend, da bekanntermaßen die Einführung insbesondere elektronenziehender Substituenten  $R^1$  in Verbindungen der allgemeinen Formel II die Reaktivität der benzylischen  $CH_2$ -Gruppe drastisch erhöht, so daß zu erwarten war, daß die substituierten Phenylacetaldehyde

eine starke Tendenz zur Selbstkondensation zeigen würden.

Beispielsweise führt die gekreuzte Aldolkondensation von 2-Ethoxycarbonyl-methoxyphenylacetaldehyd mit Benzaldehyd nur zu etwa 30% zum gewünschten Kondensationsprodukt  $\alpha$ -(2-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-Zimtaldehyd (OS 25 16 623).

5 Als Ausgangsstoffe I werden bevorzugt Verbindungen mit elektronenziehenden Substituenten, wie Halogen, z. B. Fluor, Chlor oder Brom, Halogenalkyl, z. B. mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 4 C-Atomen und 1 bis 3 Halogenatomen, wie Brom, Chlor oder Fluor, Halogenalkoxi oder Halogenalkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen und 1 bis 3 der genannten Halogenatome, verwendet. R<sup>1</sup> kann darüber hinaus für C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoxi, Phenoxy oder Nitro stehen. Bevorzugt trägt der Phenylkern 1, 2 oder 3 Substituenten. Beispielsweise seien folgende Verbindungen 10 aufgeführt: 2-Fluor-, 3-Fluor-, 4-Fluor-, 2-Chlor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 2,4-Dichlor-, 2,4-Difluor-, 3,4-Dichlor-, 2,6-Dichlor-, 2,6-Difluor-, 2-Chlor-6-fluor-, 2-, 3- oder 4-Trifluormethyl- oder 4-Trifluormethoxyphenylacetaldehyd.

Als Ausgangsstoffe II kommen Verbindungen in Betracht, in denen R<sup>2</sup> einen verzweigten oder unverzweigten 15 Alkylrest, z. B. mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 5- oder 6 Kohlenstoffatomen, einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest, z. B. einen Phenyl-, p-Biphenyl-, Naphthylrest, wobei als Substituenten Halogen, wie Chlor, Brom und/oder Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenoxy, Nitro-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl zu nennen sind, einen Heteroarylrest, insbesondere mit 1 bis 3 Heteroatomen, wie Sauerstoff, Schwefel und vorzugsweise Stickstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1 bis 3, insbesondere einem der genannten Heteroatome. 20 Beispielsweise seien folgende Reste R<sup>2</sup> aufgeführt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, p-Biphenyl, Phenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorophenyl, 3-Fluorophenyl, 2-Fluor-6-Chlorphenyl, 4-Fluorophenyl, 4-Bromophenyl, 2,4-Dichlorophenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 4-tert.-Butoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Nitro-2-Chlorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl oder 4-Phenylsulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridazinyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furanyl, 3-Pyranyl, 2-, 3- oder 4-Pyranyl, 2-, 3- oder 4-Thiopyranyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 3-Piperidyl.

30 Die Umsetzung der Ausgangsstoffe I und II wird in Gegenwart von für Aldolkondensationen üblichen Basen durchgeführt.

Geeignete Basen sind beispielsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide, wie z. B. Natrium-, Kalium-, Lithium-, Barium- und Calciumhydroxid; Alkali- und Erdalkalcarbonate wie z. B. Natrium-, Kalium-, Lithium- und Calciumcarbonat; ferner Alkoholate wie z. B. Natrium- oder Kaliummethylat, -ethylat, -propylat, -isopropylat, -n-butanolat, -iso-butanolat, -tert.-butanolat, -cyclohexanolat sowie primäre und sekundäre Amine wie z. B. Piperidin, Pyrrolidin, Diisopropylamin.

Die Basenmenge liegt im allgemeinen bei 0,01 bis 1 mol, insbesondere 0,01 bis 0,5 mol pro Mol Ausgangsstoff I.

Das Verhältnis der Ausgangsstoffe I zu II kann 1 bis 0,1, insbesondere 1 bis 0,5 betragen. Häufig sind äquimolare Mengen vorteilhaft, um Nebenreaktionen zu vermeiden.

40 Die Umsetzung von I mit II kann in Abwesenheit oder vorteilhaft in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels vorgenommen werden. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Ether, wie Methyl-tert.-Butylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Amide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Harnstoffderivate, wie z. B. DMPU oder DMEU (DMPU: N,N'-Dimethylpropyleneharnstoff, DMEU: N,N'-Dimethylethylenharnstoff). Besonders geeignet sind Kohlenwasserstoffe oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan oder Chlorbenzol und insbesondere niedermolekulare Alkohole, wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol, tert.-Butanol oder Cyclohexanol.

Die Menge des Lösungsmittels liegt im allgemeinen bei 100—300 ml/mol.

50 Die Umsetzung kann bei Temperaturen von —20°C bis +120°C, bevorzugt bei —5°C bis +60°C, besonders bevorzugt bei 0°C bis 40°C drucklos oder unter Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich nach den dafür üblichen Techniken durchgeführt werden.

Zweckmäßigerweise wird die Umsetzung so durchgeführt, daß man den Aldehyd II im Lösungsmittel zusammen mit der gewünschten Base vorlegt und den Phenylacetaldehyd I zudosiert oder die Base mit dem Lösungsmittel bei Reaktionstemperatur vorlegt und die geeignete Mischung aus dem Phenylacetaldehyd (Aldehyd I) und dem Aldehyd II zugibt.

Nach Beendigung der Umsetzung kann das Endprodukt auf übliche Weise, z. B. durch Extraktion mit geeigneten organischen Lösungsmitteln, z. B. chlorierten Kohlenwasserstoffen, Kohlenwasserstoffen, Estern, Ethern oder besonders bevorzugt durch direkte Kristallisation aus der Reaktionsmischung isoliert werden, gegebenenfalls durch Zugabe von Wasser.

60 Die Endstoffe der Formel III können als E- oder Z-Isomere auftreten. Die Isomerengemische lassen sich in üblicher Weise, beispielsweise aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit oder durch Säulenchromatographie trennen und in reiner Form isolieren. Bei der Synthese der unten aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen überwiegt in den meisten Fällen in dem erhaltenen Isomerengemisch das E-Isomere mit einem Anteil von 90 bis 99%.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zugänglichen Endstoffe III dienen zur Herstellung von Hydroxymethyloxiranen, welche wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese antimykotisch und fungizid wirksamer Azolylmethyloxiranen darstellen. Derartige Azolylmethyloxirane sind in der europäischen Patentanmeldung

94 564 beschrieben. Die Umsetzung der Endstoffe III zu Hydroxymethyloxiranen kann entsprechend der in der älteren Patentanmeldung P 36 01 927.5 angegebenen Arbeitsweise durch Epoxidierung zu Formyloxiranen und anschließende Reduktion vorgenommen werden.

## Beispiel 1

5

## Allgemeine Arbeitsvorschrift

0,1 mol NaOH werden in 250 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung 1,1 mol 3-Formylpyridin (Aldehyd II) hinzugeropft. Anschließend wird bei 20–30°C 1 mol Phenylacetaldehyd I hinzugeropft innerhalb von ca. 4–5 Stunden. Nach etwa 30 Minuten wird dann mit 10%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 7 eingestellt. Nach Eindampfen im Vakuum wird das verbleibende Reaktionsgemisch fraktioniert destilliert.

2-Phenyl-3-(3-pyridyl)-propenal, Fp=94°C, wird hierbei in einer Ausbeute von 86% d. Th. gewonnen.

## Beispiel 2

15

## 2(4-F-Phenyl),3(2-Cl-Phenyl)-propenal

In 300 ml Methanol werden 1 Mol 2-Cl-Benzaldehyd und 80 mmol NaOH bei 25°C vorgelegt. Zu dieser Mischung wird 1 Mol 4-F-Phenylacetaldehyd zudosiert. Das auskristallisierte 2(4-F-Phenyl),3(2-Cl-Phenyl)-propenal wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

20

Ausbeute an 2(4-F-Phenyl),3(2-Cl-Phenyl)-propenal: 93% d. Th. Schmelzpunkt 89–92°C.

Ausgangsstoffe und physikalische Daten weiterer Endprodukte sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

25

30

35

40

45

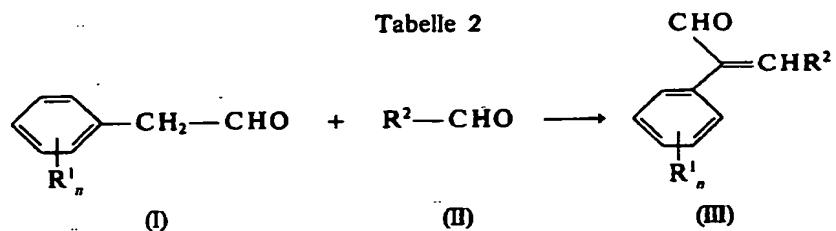
50

55

60

65

Tabelle 2



Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute III %	Siedepunkt III mbar/°C
1	H	3-Pyridyl	86	0,6/160 (Fp 94°C)
2	4-Fluor	3-Pyridyl	85	0,6/153-156
3	2,4-Dichlor	3-Pyridyl	91	0,5/167
4	2,4-Difluor	3-Pyridyl	85	0,5/150
5	3,4-Difluor	3-Pyridyl	87	0,5/150
6	3,4-Dichlor	3-Pyridyl		
7	2-Trifluormethyl	3-Pyridyl		
8	2-Methyl-4-fluor	3-Pyridyl		
9	4-Trifluormethyl	3-Pyridyl		
10	3-Trifluormethyl	3-Pyridyl		
11	2-Chlor	3-Pyridyl		
12	4-Trifluormethoxy	3-Pyridyl		
13	2-Fluor	3-Pyridyl		
14	3-Fluor	3-Pyridyl		
15	2,6-Dichlor	3-Pyridyl		
16	2,6-Difluor	3-Pyridyl		
17	2-Chlor-6-fluor	3-Pyridyl		
18	4-Brom	3-Pyridyl		
19	4-Chlor	3-Pyridyl	91	0,5/163
20	4-Chlor	2-Pyridyl		
21	4-Fluor	2-Pyridyl		
22	4-Chlor	4-Pyridyl		
23	4-Chlor	4-Pyridyl		
24	4-Fluor	4-Pyridyl		
25	H	4-Pyridyl	81	0,35/160
26	4-Fluor	4-Pyranyl	94	0,3 /142
27	4-Chlor	4-Pyranyl	94	0,3 /148
28	4-Fluor	3-Paranyl	96	0,3 /130
29	4-Fluor	2-Pyranyl	92	0,3 /138
30	4-Fluor	4-Thiopyranyl		
31	4-Fluor	3-Thiopyranyl	91	0,3 /142
32	4-Fluor	2-Thiopyranyl		
33	4-Fluor	2-Furanyl		
34	4-Fluor	2-Thienyl		
35	4-Fluor	3-Thienyl		

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute III %	Siedepunkt III mbar/°C
36	4-Fluor	3-Isoxazolyl		
37	4-Fluor	4-Isoxazolyl		
38	4-Fluor	5-Isoxazolyl		
39	4-Fluor	2-Oxazolyl		
40	4-Fluor	4-Oxazolyl		
41	4-Fluor	5-Oxazolyl		
42	4-Fluor	2-Thiazolyl		
43	4-Fluor	2-Pyrimidyl		
44	4-Fluor	4-Pyrimidyl		
45	4-Fluor	3-Pyridazinyl		
46	4-Fluor	4-Pyridazinyl		
47	4-Fluor	3-Pyrazinyl		
48	4-Fluor	n-Butyl	81	0,1/89-91

**— Leerseite —**